

Курация пациентов с острым лучевым дерматитом. Современные тенденции и клинические примеры

Д.А. Балаева^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-9106-5277>, daiianakhlanta@gmail.com

Д.С. Романов^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-3942-4102>, romanovronc@gmail.com

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

² Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»; 129128, Россия, Москва, ул. Будайская, д. 2, стр. 1

³ Центр инновационных медицинских технологий; 115191, Россия, Москва, Духовской пер., д. 226

Резюме

На сегодняшний день лучевая терапия являет собой один из основных методов лечения рака. По данным ВОЗ, более 50% пациентов с диагностированными злокачественными новообразованиями нуждаются в проведении лучевой терапии. Однако существует ряд побочных воздействий последней, борьба с которыми является такой же задачей радиотерапевта, как и собственно лечение опухоли. Кожные реакции – один из наиболее распространенных побочных эффектов лучевой терапии, от которых страдают до 85–95% пациентов. Лучевой дерматит является уникальной патологией по сравнению с другими формами повреждения кожи, например травматического характера, поскольку излучение распространяется от эпидермиса в глубокие слои тканей последовательно. Подобные кожные реакции могут стать причиной некоторых неудобств у онкологических пациентов и даже настоящих проблем, включая перерывы в лечении, снижение эстетической привлекательности и ухудшение качества жизни. Недавние технологические достижения и новые схемы лечения радиодерматита представляют собой возможность облегчения побочных эффектов лучевой терапии. Несмотря на разнообразные методики консервативного лечения лучевого дерматита, в самых тяжелых случаях может потребоваться сложная хирургическая реконструкция поврежденной кожи, и именно поэтому коррекция и профилактика кожных реакций являются приоритетом в уходе за пациентами. Несмотря на большое количество испытаний в этой области, качественных сравнительных исследований, которые могут дать четкое представление об эффективности отдельных средств, купирующих радиодерматит, немного. В данном литературном обзоре рассмотрены актуальные средства, используемые для лечения и профилактики острого лучевого дерматита, а также механизмы их действия. Для поиска информации для систематического обзора использовались три электронные базы данных: PubMed, Cochrane и Embase.

Ключевые слова: радиационно-индуцированная токсичность, онкология, лучевая терапия, масло ши, ниацинамид, маде-кассосид, цинк, марганец, средства для местного применения

Для цитирования: Балаева Д.А., Романов Д.С. Курация пациентов с острым лучевым дерматитом. Современные тенденции и клинические примеры. *Медицинский совет.* 2022;16(22):103–110. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-103-110>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Management of patients with acute radiation dermatitis. Current trends and clinical examples

Daiana A. Balaeva^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-9106-5277>, daiianakhlanta@gmail.com

Denis S. Romanov^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-3942-4102>, romanovronc@gmail.com

¹ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

² Central Clinical Hospital RZD-Medicine; 2, Bldg. 2, Budayskaya St., Moscow, 129128, Russia

³ Center for Innovative Medical Technology; 22b, Dukhovskiy Lane, Moscow, 115191, Russia

Abstract

Nowadays radiotherapy is one of the main methods of cancer treatment. According to the WHO, more than 50% of patients with diagnosed malignancies need radiation therapy. However, there are a number of side effects of the latter, which are as much the task of the radiotherapist as the actual treatment of the tumor. Skin reactions are one of the most common side effects of radiation therapy, affecting up to 85–95% of patients. Radiation dermatitis is a unique pathology compared to other forms of skin damage, such as traumatic, because the radiation spreads from the epidermis to the deep tissue layers consistently. Such skin reactions can cause some discomfort in cancer patients and even real problems, including interruptions in treatment, decreased aesthetic appeal and decreased quality of life. Recent technological advances and new radiodermatitis treatment regimens represent an opportunity to alleviate the side effects of radiation therapy. Despite a variety of techniques for conservative treatment of radiation dermatitis, the most severe cases may require complex surgical reconstruction of the damaged skin, which is why correction and prevention of skin reactions is a priority in patient care. Despite the large number

of trials in this area, there are few qualitative comparative studies that can provide a clear picture of the efficacy of individual radiodermatitis-relieving agents. This literature review reviews the current agents used to treat and prevent acute radiation dermatitis, as well as their mechanisms of action. Three electronic databases, including PubMed, Cochrane, and Embase, were used to find information for the systematic review.

Keywords: radiation-induced toxicity, oncology, radiation therapy, shea butter, niacinamide, madecassoside, zinc, manganese, topical agents

For citation: Balaeva D.A., Romanov D.S. Treatment of patients with acute radiation dermatitis. Current trends and clinical examples. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(22):103–110. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-103-110>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Радиодерматит (лучевой дерматит, радиационно-индуцированные кожные реакции или радиационное поражение) является значимым побочным эффектом воздействия ионизирующего излучения на кожу в ходе лечения онкологических заболеваний. В частности, у 85–95% больных раком, получающих лучевую терапию, развивается какая-либо форма лучевого поражения кожных покровов, включая эритему, сухую или влажную десквамацию [1, 2]. Подобные кожные реакции могут стать причиной некоторых неудобств у онкологических пациентов и даже настоящих проблем, включая перерывы в лечении, снижение эстетической привлекательности и ухудшение качества жизни. Недавние технологические достижения и новые схемы лечения радиодерматита представляют собой возможность облегчения побочных эффектов лучевой терапии.

Различные по своим проявлениям кожные реакции являются следствием воздействия излучения, нарушающего нормальный процесс деления и регенерации клеток, что приводит к повреждению или гибели последних [3]. В зависимости от стадии, кожные реакции, вызванные облучением, могут характеризоваться развитием отека, покраснения, пигментации, фиброза и изъязвления кожи. Развитие острой кожной лучевой реакции, как правило, происходит через 2–3 нед. после начала лечения и может сохраняться до 4 нед. после окончания. Факторы, влияющие на развитие или тяжесть лучевой реакции, классифицируются в литературе как внутренние или внешние [4]. Внутренние факторы включают возраст, общее состояние здоровья, этническое происхождение, сопутствующие заболевания, воздействие УФ-излучения, гормональный статус, локализацию опухоли и генетические факторы. Внешние факторы включают дозу, объем и фракционирование облучения, применение радиосенсибилизаторов, сопутствующую химиотерапию.

Способы борьбы с лучевыми реакциями можно разделить на профилактические и лечебные. Профилактические стратегии могут включать минимизацию раздражения для облучаемого участка кожных покровов, применение средств, превентивно воздействующих на кожные покровы в зоне облучения. Уменьшение раз-

дражения обычно достигается определенными режимами гигиены, минимизацией физических воздействий (таких, как давление или трение) и частоты мытья кожи химическими средствами, отказом от использования иссушающего кожу мыла, а также укорочением времени пребывания на солнце [5]. Стратегии лечения кожных реакций могут включать активное лечебное воздействие на любое покраснение кожи (эритема), сухое или влажное шелушение кожи (десквамация) и различные изъязвления кожи с помощью местных препаратов и повязок. Эритема определяется как гиперемия кожи, вызванная расширением капилляров в дерме. Сухая десквамация представляет собой отторжение наружных слоев кожи, а влажная возникает, когда кожа истончается, а затем начинает «мокнуть» в результате нарушения целостности эпителиального барьера [6].

РАДИОДЕРМАТИТ

Частота и тяжесть кожных реакций во время лучевой терапии зависят от факторов, связанных с методом лечения, таких как энергия, дозировка, использование объема радиационного болюса, продолжительность лечения, от использования сочетанных методик лечения, таких как химиотерапия, а также индивидуальных факторов.

Взаимодействие ионизирующего излучения с тканями приводит к образованию свободных радикалов путем прямого действия на молекулы либо через продукты радиолиза воды. Свободные радикалы в свою очередь вызывают окислительный стресс, который может вызывать химические, структурные и функциональные изменения при непосредственном контакте с органическими молекулами. Поскольку кожа представляет собой иерархическую ткань, определенные клеточные единицы отвечают за обновление тканей (стволовые клетки) и функции (зрелые клетки). Некоторая доля стволовых клеток, в зависимости от дозы, погибает после облучения. Однако потеря этих клеток, маскируемая дифференцированными клетками, изначально не вызывает каких-либо клинически значимых проявлений.

Когда дифференцированные клетки гибнут в результате лучевых повреждений, остаточного количества стволовых недостаточно, чтобы компенсировать физиологический оборот клеток. Повреждения тканей затем

становятся клинически обнаруживаемыми. Таким образом, интервал между лучевой терапией и проявлением радиодерматита зависит от продолжительности жизни зрелых клеток.

Если рассмотреть радиодерматит более детально, то можно сказать, что ранний воспалительный ответ на облучение в основном вызывают провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-5, ИЛ-6 и фактор некроза опухоли), хемокины (эотаксин и ИЛ-8), рецепторная тирозинкиназа и молекулы адгезии (молекула межклеточной адгезии 1 [ICAM-1], E-селектин и белок адгезии сосудистых клеток). Эти факторы могут вызывать локальную активацию эозинофилов и нейтрофилов, что приводит к самовоспроизводящемуся повреждению тканей и потере защитных барьеров [7]. M. Janko et al. установили, что ИЛ-1 играет важную роль в развитии радиодерматита. Они обнаружили, что у мышей, у которых отсутствует либо ИЛ-1, либо рецептор ИЛ-1, воспалительная реакция меньше, как и серьезные патологические изменения в коже, особенно на более поздних этапах воздействия излучения [8]. Это исследование обеспечило возможность для потенциального терапевтического воздействия на ИЛ-1. Продукция ИЛ-1 в коже в основном регулируется моноцитами, макрофагами, фибробластами, кератиноцитами и многими другими иммунными медиаторами. В острой фазе все резидентные клетки, включая кератиноциты, фибробласты и эндотелиальные клетки, реагируют активацией генов и белков раннего ответа, включающих множество факторов роста, хемокинов и цитокинов. Эти факторы роста затем привлекают воспалительные клетки, которые участвуют во второй фазе реакции.

Развитие радиационно-индуцированного фиброза также опосредовано воспалением, которое начинается сразу после лучевой терапии (ЛТ) и продолжается от нескольких месяцев до нескольких лет [9].

Поскольку 80% тканей и клеток состоит из воды, большая часть радиационных повреждений от воздействия излучения с низкой линейной передачей энергии (рентгеновские лучи, гамма-лучи и быстрые электроны) связана с радиолизом воды, приводящим к образованию активных форм кислорода и активных форм азота. При нормальном функционировании клеток вышеуказанные активные формы являются важными медиаторами многих клеточных процессов, таких как иммунный ответ, клеточная передача сигналов, микробная защита, дифференцировка, клеточная адгезия и апоптоз. Однако они также являются основными источниками повреждения здоровых тканей после воздействия ионизирующего излучения. Продукция активных форм кислорода претерпевает молекулярные изменения, повреждая ДНК, липиды и белки, проявляя себя кожными реакциями [10].

Хроническое воспаление может сохраняться долгое время после воздействия ЛТ, и иммунная система не подавляет каскад этих реакций. Это связано с хроническим окислительным повреждением, которое вызывает нестабильность генома и нарушение нормальной

функции кожной ткани [11]. Понимание механизмов хронического окислительного стресса и повреждения пораженных клеток, тканей и органов после воздействия ионизирующего излучения может способствовать разработке стратегий лечения осложнений, связанных с лучевой терапией.

Бесспорно, кожные реакции, вызванные облучением, влияют на уровень испытываемой боли/дискомфорта, качество жизни пациентов, проходящих курс лучевой терапии, а также в определенных ситуациях могут потребовать изменения режима облучения [12]. Несмотря на разнообразные методики консервативного лечения лучевого дерматита, в самых тяжелых случаях может потребоваться сложная хирургическая реконструкция поврежденной кожи, и именно поэтому коррекция и профилактика кожных реакций является приоритетом в уходе за пациентами.

ВОЗМОЖНЫЕ МЕТОДИКИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАДИОДЕРМАТИТА

Местное применение противовоспалительных препаратов, таких как кортикостероиды, средства растительного происхождения, представляют собой наиболее распространенные методы лечения лучевого дерматита. Однако результаты лечения не всегда удовлетворительны, что и является причиной для поиска инновационных подходов к лечению радиодерматита.

Воспалительный процесс, сопровождающий острые лучевые повреждения, частично контролируется провоспалительными цитокинами. ИЛ-6 считается одним из ключевых медиаторов радиационно-индуцированного воспаления.

Так, недавние исследования показали, что местное применение мометазона фууроата (ММФ) значительно снижает скорость и выраженность появления радиодерматита. ММФ является синтетическим кортикостероидом и, как утверждается, имеет пролонгированный эффект, продолжающийся в течение 24 ч, оказывая ингибирующее действие на активность ИЛ-6.

Топические кортикостероиды обладают терапевтическим эффектом благодаря своим противовоспалительным, иммуносупрессивным, антипролиферативным и вазоконстрикторным свойствам. Противовоспалительные эффекты кортикостероидов часто достигаются за счет вазоконстрикции, снижения проницаемости капилляров и ингибирования пролиферации и миграции лейкоцитов. Еще несколько десятилетий назад было доказано, что кортикостероиды, применяемые в течение длительного времени, местно или системно, приводят к атрофии кожи [13].

Цель недавнего исследования E. Ulff et al. заключалась в том, чтобы оценить, связано ли лечение местным сильнодействующим кортикостероидом во время адъювантной лучевой терапии рака молочной железы с поздней кожной токсичностью [14]. Клиническая оценка, основанная на шкале RTOG, показала, что отношение шансов возникновения проблем с кожей на поздних

стадиях у пациентов, получавших увлажняющий крем, по сравнению с пациентами, получавшими кортикостероиды, составляло 3,2 (95% ДИ: 1,0–10,1).

В клиническом исследовании F. Farhan et al. 76 больных было проведено сравнение бетаметазоновой мази с плацебо для предотвращения острого радиотерапевтического дерматита. Результаты показали, что бетаметазоновая мазь уменьшает кожные осложнения лучевой терапии [15]. Кроме того, недавнее рандомизированное исследование 3-й фазы показало, что, хотя профилактическое применение бетаметазона значительно уменьшило совокупный результат доли пациентов с развитием лучевого дерматита II и III степени, оно не уменьшило долю пациентов, у которых развился клинически значимый исход лучевого дерматита III степени. Так, в период с 2017 по 2018 г. в исследовании приняли участие 150 пациентов, по 75 пациентов в каждой группе. Согласно анализу, у 25 из 75 пациентов (33,3%) и у 38 из 75 пациентов (50,7%) развился лучевой дерматит II степени или выше в исследуемой и контрольной группах соответственно (абсолютная разница 17,4; 95% ДИ, 4–30%, $p = 0,032$). У 15 из 75 пациентов (20%) развились реакции III степени в исследуемой группе по сравнению с 18 из 75 пациентов (24%) в контрольной группе (абсолютная разница, 4%; 95% ДИ 7–15%; $p = 0,554$) [16].

Эмульсии для местного применения, содержащие троламин, давно используются при радиационном дерматите. Они способствуют регрессии некротической ткани, ускоряют пролиферацию фибробластов, уменьшают сосудистые изменения *in vitro* и *in vivo* [17], восстанавливают экспрессию CD34, ускоряют пролиферацию эпителиальных клеток и снижают секрецию ИЛ-1. Триэтаноламин используется в клинической практике более 30 лет для лечения различных заболеваний, нарушающих целостность кожи, таких как радиационный дерматит и кожные раны [18].

Гидрогелевые или гидроколлоидные повязки обычно рекомендуются для лечения легких острых кожных ран, от поверхностных до неглубоких ожогов или хронических ран. При нанесении гидроколлоида на участок лучевого повреждения кожи, в особенности на участки влажной десквамации, в области прямого контакта образуется мягкий гель, поддерживающий влажность поверхности раны. Эта среда способствует миграции клеток и санации раны посредством аутолиза. Повязки также могут предотвращать испарение влаги, обеспечивая регидратацию кожи. Кроме того, гидроколлоиды непроницаемы для кислорода и, таким образом, создают область низкого напряжения кислорода на поверхности раны, что может стимулировать ангиогенез, тем самым ускоряя рост грануляционной ткани [7].

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) являются важным открытием в области регенеративной медицины из-за их способности к секреции цитокинов, иммунорегуляции и мультипотенциальной дифференцировке. Мультипотентная линия МСК характеризуется способностью дифференцироваться в костную, хрящевую и жировую ткани [19]. Исследования на животных моделях пока-

зали, что системные инфузии МСК могут замедлить прогрессирование радиационно-индуцированного фиброза, изменяя фенотип макрофагов и подавляя местное воспаление [20]. МСК могут быть многообещающим инновационным подходом к лечению острых лучевых повреждений из-за их мощной терапевтической функции. Вопрос о том, могут ли МСК стать стандартным средством применения в рамках лучевой терапии, требует дальнейшего изучения и экспериментального подтверждения.

Растительные масла уже давно используются для ухода за кожей в косметических и медицинских целях, поскольку было обнаружено, что они обладают многими положительными физиологическими свойствами. Например, нанесение растительного масла может действовать как защитный барьер для кожи за счет окклюзионного эффекта, позволяя коже удерживать влагу. Кроме того, продукты для местного применения обладают более высокой биодоступностью и имеют локальный эффект, так необходимый в курации пациентов с острыми лучевыми повреждениями. Предыдущие исследования растительных масел показали, что масла миндаля, жожоба, сои и авокадо при местном применении в основном остаются на поверхности кожи, не проникая глубоко в верхние слои рогового слоя [21]. Хотя триглицериды не проникают в роговой слой кожи, глицерин способствует гидратации последнего. Тритерпены, обнаруженные во многих видах растений, обычно присутствуют в небольшой части компонентов растительного масла. Эта группа соединений содержит широкий спектр молекул, которые участвуют во многих биологических реакциях. Так, тритерпены могут вызывать миграцию клеток, пролиферацию и отложение коллагена, участвуя в восстановлении тканей [22, 23]. Следует отметить, что одним из лидеров по содержанию последних является масло ши (масло карите), используемое в продуктах по уходу за кожей. Масло ши входит в состав гаммы средств дерматологической компании La Roche-Posay по уходу за кожей до, во время и после лучевой терапии, таких как Lipikar Syndet AP+, Cicaplast Baume B5+, Lipikar Baume AP+M компании L'oreal. При исследовании клеток макрофагов, активированных липополисахаридом, масло ши продемонстрировало противовоспалительное действие за счет ингибирования iNOS, ЦОГ-2 и цитокинов через путь NF-κB [24].

Никотинамид (ниацинамид) представляет собой амидную форму водорастворимого витамина B3 (никотиновая кислота, ниацин). Согласно последним исследованиям, никотинамид подавляет продукцию ИЛ-8 на уровне мРНК посредством модуляции путей ядерного фактора (NF)-κB, экспрессии ИЛ-6, ИЛ-10 и фактора некроза опухоли в кератиноцитах.

Также никотинамид ослабляет синтез медиаторов воспаления, таких как простагландин (ПГ) E2, ИЛ-6 и ИЛ-8, в эпидермальных кератиноцитах человека и в полнотелых трехмерных органотипических моделях кожи, которые стимулировались УФ-излучением. В клинических испытаниях предварительная обработка 5%-ным никотинамидом уменьшала эритему, вызванную излучением.

Анализ соотношения ИЛ-1 α и его антагониста рецептора (ИЛ-1 α RA) показал, что никотинамид значительно уменьшал воспалительную реакцию, вызванную УФ-излучением, по сравнению с контрольными участками [25]. Продукты ухода, содержащие никотинамид, можно использовать вместе с солнцезащитными средствами для уменьшения повреждающего воздействия на облучаемые участки кожи, а также старения кожи и пигментации. Предполагается, что никотинамид может способствовать восстановлению собственного синтеза меланина в меланоцитах при его нарушении по какой-либо причине, например, при клинически выявленной пигментации зоны облучения. Так, никотинамид обладает свойством предотвращать чрезмерный синтез меланина, стимулируемый внешними сигналами. В системе совместного культивирования кератиноцитов и меланоцитов никотинамид, по-видимому, постоянно снижает количество меланина, доставляемого в кератиноциты [26]. Ниацинамид входит в состав липидовосстанавливающего очищающего крем-геля Lipikar Syndet AP+, а также липидовосполняющего бальзама с противозудным и увлажняющим действием, Lipikar Baume AP+M.

Растительные компоненты в составе средств, входящих в цикл ухода за кожей у онкологических пациентов, занимают основополагающую позицию. Так, мадекассосид представляет собой основной пентациклический продукт, выведенный из центеллы азиатской (*Centella asiatica*), обладающий спектром фармацевтической активности. Увеличивающееся количество исследований свидетельствует о терапевтическом потенциале *C. asiatica* в лечении неврологических, эндокринных, сердечно-сосудистых, пищеварительных, респираторных и дерматологических заболеваний [27]. В отличие от обладающей низкой антимикробной активностью экстракта *C. asiatica*, очищенный мадекассосид значительно ингибирует продукцию провоспалительного цитокина ИЛ-1 β [28]. Кроме того, местное лечение мадекассосидом не только индуцировало синтез коллагена, пролиферацию и рост клеток, но также стимулировало заживление ожоговых ран в исследованиях на животных моделях [29]. Используемый в составе восстанавливающего бальзама Cicaplast Baume B5+ мадекассосид используется в качестве профилактического воздействия на кожные покровы в зоне облучения, а также предполагаемой локализации будущих кожных реакций. Мадекассосид ослабляет митохондриальное повреждение, вызванное H₂O₂-индуцированным окислительным стрессом в эпидермальных меланоцитах человека, что позволяет предположить, что он может быть многообещающим средством для лечения кожных заболеваний и реакций, вызванных окислительным стрессом [30].

Антибактериальными, противовоспалительными и регенераторными свойствами обладают многие микроэлементы, например, цинк (Zn), марганец (Mn). Так, цинк является кофактором многих металлоферментов, необходимых для пролиферации клеток, роста, восстановления клеточной мембраны и функционирования иммунной системы. Например, цинк-зависимая матриксная металлопротеиназа расщепляет дермальную мембрану и внекле-

точный матрикс, создает пространство для клеточного роста, миграции и ангиогенеза во время реэпителизации [31]. Кроме того, цинк подавляет рост некоторых видов бактерий и ранние воспалительные реакции. Кожа содержит относительно большое количество цинка, в основном связанного с эпидермисом, поэтому его дефицит, который может наступить в результате повреждающего воздействия фактора лучевой терапии, приводит к иссушиванию, истощению кожи и нарушению заживления [32]. Супероксиддисмутаза (СОД) является высококонсервативным ферментом, который обильно экспрессируется в цитоплазме аэробных организмов и играет фундаментальную роль в защите клеток от окислительного стресса. Этот фермент широко распространен в организме человека, в том числе в коже и ее придатках. Супероксиддисмутаза Cu/Zn кожи человека находится в цитоплазме кератиноцитов, где вырабатывается до 90% клеточных активных форм кислорода. Первые исследования 1980-х гг. позволили локализовать 2 типа СОД: Cu/Zn-типа и Mn-типа. Однако эти первоначальные морфологические исследования были направлены на понимание взаимосвязи между активностью СОД и эпидермальной пролиферацией. Иммуногистохимический (ИГХ) анализ выявил снижение иммунореактивных Cu/Zn-СОД и Mn-СОД в коже, что указывает на УФ-зависимое истощение антиоксидантной защиты; это снижение, по-видимому, обратно пропорционально пролиферации злокачественных клеток [33]. Известно, что опухоли кожи развиваются в основном в областях, наиболее подверженных воздействию солнца: лицо, уши, шея и скальп. Активность Cu/Zn-СОД увеличивается после облучения как реакция на вызванный окислительный стресс, приобретая, таким образом, антиоксидантную функцию. Учитывая доказанную антиоксидантную роль подобных ферментов, логичным выводом следует применение средств, в состав которых входят вышеуказанные микроэлементы. Так, используемое онкологическими больными средство Cicaplast Baume B5+ отвечает подобным требованиям.

Профилактика острых лучевых кожных реакций является важным фактором в период до и после лучевой терапии. Во-первых, необходима правильная гигиена кожи. Кожу следует мыть смягчающими гелями, способными восстановить барьерную функцию кожи и теплой водой, что приведет к снижению риска развития радиодерматита. Необходимо носить свободную одежду, избегать пребывания на солнце и использовать УФ-протекторные средства. Средства по уходу за кожей онкологических больных, в частности проходящих лучевую терапию, следует применять регулярно еще до наступления явных клинических признаков радиодерматита в качестве меры профилактики его развития.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РАДИОДЕРМАТИТОМ

Пациентка К. 82 лет поступила в радиологическое отделение с диагнозом «Карцинома из клеток Меркеля правой щечной области pT2NxM0, I стадия».

- **Рисунок 1.** Лучевая реакция в зоне облучения на момент проведения 30-й фракции
- **Figure 1.** Radiation reaction in the irradiated area at the time of the 30th fraction



Согласно анамнестическим данным, в апреле 2021 г. пациентка обнаружила образование кожи правой щеки, со временем ставшее увеличиваться в размерах.

Гистологическое и ИГХ-исследование от 31.08.2021 и 01.09.2021: карцинома из клеток Меркеля (экспрессия в клетках опухоли CD56, Synaptophysin, Cytokeratin 20; отсутствие экспрессии CD45LCA, CytokeratinPan, NSE, Bcl2, CD99, Chromogranin A; Ki67 = 80%).

12.10.2021 – широкое иссечение опухоли кожи правой щеочной области с пластикой перемещенным кожным лоскутом.

Гистологическое и ИГХ-исследование от 15.10.2021 и 21.10.2021 соответственно: образование до 2,0 x 1,5 x 1,2 см представлено карциномой Меркеля (клетки опухоли экспрессируют CD20, Chromogranin A, Synaptophysin; не экспрессируют CD45, CD56, Cytokeratin 7, TTF1; Ki67 = 50%) с эмболами в просветах лимфатических сосудов, выраженной перитуморальной лимфоидноклеточной инфильтрацией, без опухолевых клеток в боковых краях резекции, но с ростом в глубоком крае (в жировой клетчатке и поперечно-полосатой мышечной ткани).

С 08.12.2021 по 25.01.2022 был проведен послеоперационный курс дистанционной лучевой терапии, РОД 2 Гр, на лимфатические узлы шеи справа, СОД 50 Гр, и ложе удаленной опухоли, СОД 66 Гр. В качестве ухода за кожей во время лучевой терапии пациентка применяла средства La Roche-Posay (Lipikar Syndet AP+, Cicaplast Baume B5+, Lipikar Baume AP+M) (рис. 1, 2).

Пациент Н. 61 года поступил в радиологическое отделение с диагнозом «Рак гортани, cT2NxMO».

Из анамнеза известно, что пациент в течение года предъявлял жалобы на усиливающуюся с течением времени осиплость голоса.

Гистологическое исследование от 22.11.2021: ороговевающий плоскоклеточный рак, G1.

По данным фиброларингоскопии от 06.12.2021 – в левой голосовой складке определялась опухоль, распространяющаяся от передней комиссуры до черпаловидного хряща, в задней трети – частично на левую вестибулярную

- **Рисунок 2.** Результат обработки кожных покровов в зоне облучения спустя 3 нед. после облучения
- **Figure 2.** sult of skin treatment in the irradiated area 3 weeks after irradiation



складку и выполняющая Морганиев желудочек. Голосовая щель смыкалась полностью; грушевидные синусы и подскладочное пространство были свободными.

По данным КТ от 07.12.2021 в левой голосовой складке, преимущественно в задней и средней трети, определялось слабо накапливающее контрастный препарат образование до 0,9 x 1,2 см; наружный контур левой голосовой складки был деформирован и выбухал в просвет; контур левой вестибулярной складки был сглажен. Лимфатические узлы: поднижнечелюстные слева до 1,0 x 1,7 см, справа – несколько до 0,8 x 1,0 см; передние яремные слева – цепочка до 0,7 x 0,9 см; передние верхние яремные справа – до 0,7 x 1,1 см; также определяются мелкие латеральные и задние с обеих сторон (по данным УЗИ от 07.12.2021 – лимфатические узлы шеи с обеих сторон не были увеличены, экоструктура не была изменена).

С 21.12.2021 по 07.02.2022 был проведен радикальный курс дистанционной лучевой терапии, РОД 2 Гр, на опухоль гортани, СОД 70 Гр, на гортань и неизмененные ткани в 1 см от опухоли, СОД 60 Гр, лимфатические узлы шеи и надключичных областей с обеих сторон, СОД 50 Гр. Помимо лазерной терапии после окончания лучевой терапии пациент применял средства ухода Lipikar Syndet AP+, Cicaplast Baume B5+, Lipikar Baume AP+M во время прохождения лучевой терапии (рис. 3, 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С развитием новых методов лечения злокачественных опухолей профиль системной токсичности имеет тенденцию к снижению, а влияние на выживаемость увеличивается. Однако перед докторами онкологического профиля по-прежнему стоит проблема лечения кожных реакций, зачастую возникающих во время противоопухолевого лечения. В частности, для врач-радиотерапевта существует необходимость установления степени радиодерматита и, как следствие, выбора правильного метода лечения и курации пациента. Одной

- **Рисунок 3.** Лучевая реакция в зоне облучения на момент проведения 27-й фракции
- **Figure 3.** Radiation reaction in the radiation area at the time of the 27th fraction



из приоритетных задач онкологов и радиотерапевтов остается выбор и назначение методики профилактики кожных реакций. Качество жизни пациента во время и после лечения является краеугольным камнем коммуникации врача с онкологическими больными, а также фактором, способным демотивировать больного в его борьбе с болезнью. Известно, что наличие радиодерматита, а также степень его тяжести не только становится причиной эстетических дефектов, но и может повлиять на возможности дальнейшего лечения пациента.

- **Рисунок 4.** Результат обработки кожных покровов в зоне облучения после лучевой терапии спустя 12 дней после облучения
- **Figure 4.** Result of skin treatment in the radiation area after radiation therapy 12 days after irradiation



Практический опыт использования средств Lipikar Syndet AP+, Cicaplast Baume B5+, Lipikar Baume AP+M в рутинной практике позволяет уменьшить большинство проявлений лучевого дерматита. Таким образом, применение эффективных профилактических и лечебных средств в борьбе с радиодерматитом является одной из первостепенных задач онколога.

Поступила / Received 12.09.2022
Поступила после рецензирования / Revised 30.09.2022
Принята в печать / Accepted 05.10.2022

Список литературы / References

1. Yang X., Ren H., Guo X., Hu C., Fu J. Radiation-induced skin injury: pathogenesis, treatment, and management. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(22):23379–23393. <https://doi.org/10.18632/aging.103932>.
2. Porock D. Factors influencing the severity of radiation skin and oral mucosal reactions: development of a conceptual framework. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2002;11(1):33–43. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11966833/>.
3. Sitton E. Early and late radiation-induced skin alterations. Part II: Nursing care of irradiated skin. *Oncol Nurs Forum*. 1992;19(6):907–912. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1635872/>.
4. Chan R.J., Webster J., Chung B., Marquart L., Ahmed M., Garantzios S. Prevention and treatment of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer*. 2014;14(1):53. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-53>.
5. Chu C.N., Hu K.C., Wu R.S., Bau D.T. Radiation-irritated skin and hyperpigmentation may impact the quality of life of breast cancer patients after whole breast radiotherapy. *BMC Cancer*. 2021;21(1):330. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08047-5>.
6. Yedidi R.S., Yuen F., Murase J.E. Methods for decreasing the incidence of moist desquamation in patients undergoing radiotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(4):e235. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.07.018>.
7. Wei J., Meng L., Hou X., Qu C., Wang B., Xin Y., Jiang X. Radiation-induced skin reactions: mechanism and treatment. *Cancer Manag Res*. 2018;1(1):167–177. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S188655>.
8. Janko M., Ontiveros F., Fitzgerald T.J., Deng A., DeCicco M., Rock K.L. IL-1 generated subsequent to radiation-induced tissue injury contributes to the pathogenesis of radiodermatitis. *Radiat Res*. 2012;178(3):166–172. <https://doi.org/10.1667/rr3097.1>.
9. Nogueira R.M.P., Vital F.M.R., Bernabé D.G., Carvalho M.B. Interventions for Radiation-Induced Fibrosis in Patients With Breast Cancer: Systematic Review and Meta-analyses. *Adv Radiat Oncol*. 2022;7(3):100912. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2022.100912>.
10. Mazat J.P., Devin A., Ransac S. Modelling mitochondrial ROS production by the respiratory chain. *Cell Mol Life Sci*. 2020;77(3):455–465. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03381-1>.
11. Yahyapour R., Motevaseli E., Rezaeyan A., Abdollahi H., Farhood B., Cheki M. et al. Reduction-oxidation (redox) system in radiation-induced normal tissue injury. Molecular Mechanisms and Implications in Radiation Therapeutics. *Clin Transl Oncol*. 2018;20(8):975–988. <https://doi.org/10.1007/s12094-017-1828-6>.
12. Geara F.B., Eid T., Zouain N., Thebian R., Andraos T., Chehab C. et al. Randomized, Prospective, Open-Label Phase III Trial Comparing Mebo Ointment with Biafine Cream for the Management of Acute Dermatitis during Radiotherapy for Breast Cancer. *Am J Clin Oncol*. 2018;41(12):1257–1262. <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000460>.
13. Lehmann P., Zheng P., Lavker R.M., Kligman A.M. Corticosteroid atrophy in human skin. A study by light, scanning, and transmission electron microscopy. *J Invest Dermatol*. 1983;81(2):169–176. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12543603>.
14. Ulf E., Maroti M., Serup J., Nilsson M., Falkmer U. Late cutaneous effects of a local potent steroid during adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2017;7(7):9–12. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2017.09.001>.
15. Farhan F., Kazemian A., Alagheband H. A double blind randomized trial to evaluation of topical betamethasone for the prevention of acute dermatitis in breast cancer patients. *Iranian J Rad Research*. 2003;1(2):105–111. Available at: https://inis.iaea.org/search/search.aspx?orig_q=RN:35003307.
16. Menon A., Prem S.S., Kumari R. Topical Betamethasone Valerate As a Prophylactic Agent to Prevent Acute Radiation Dermatitis in Head and Neck Malignancies: A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;109(1):151–160. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.08.040>.
17. Givol O., Kornhaber R., Visentin D., Cleary M., Haik J., Harats M. A systematic review of Calendula officinalis extract for wound healing. *Wound Repair Regen*. 2019;27(5):548–561. <https://doi.org/10.1111/wrr.12737>.
18. Del Rosso J.Q., Bikowski J. Trolamine-containing topical emulsion: clinical applications in dermatology. *Cutis*. 2008;81(3):209–214. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18441842/>.
19. Uder C., Brückner S., Winkler S., Tautenhahn H.M., Christ B. Mammalian MSC from selected species: Features and applications. *Cytometry A*. 2018;93(1):32–49. <https://doi.org/10.1002/cyto.a.23239>.

20. de Mayo T., Conget P., Becerra-Bayona S., Sossa C.L., Galvis V., Arango-Rodríguez M.L. The role of bone marrow mesenchymal stromal cell derivatives in skin wound healing in diabetic mice. *PLoS One*. 2017;12(6):e0177533. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177533>.
21. Poljšak N., Kočevar Glavač N. Vegetable Butters and Oils as Therapeutically and Cosmetically Active Ingredients for Dermal Use: A Review of Clinical Studies. *Front Pharmacol*. 2022;(13):868461. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.868461>.
22. Mioc M., Milan A., Mališa D., Mioc A., Prodea A., Racoviceanu R. et al. Recent Advances Regarding the Molecular Mechanisms of Triterpenic Acids: A Review (Part I). *Int J Mol Sci*. 2022;23(14):7740. <https://doi.org/10.3390/ijms23147740>.
23. Ghiulai R., Roșca O.J., Antal D.S., Mioc M., Mioc A., Racoviceanu R. et al. Tetracyclic and Pentacyclic Triterpenes with High Therapeutic Efficiency in Wound Healing Approaches. *Molecules*. 2020;25(23):5557. <https://doi.org/10.3390/molecules25235557>.
24. Verma N., Chakrabarti R., Das R.H., Gautam H.K. Anti-inflammatory effects of shea butter through inhibition of iNOS, COX-2, and cytokines via the NF-kappaB pathway in LPS-activated J774 macrophage cells. *J Complement Integr Med*. 2012;(9):4. <https://doi.org/10.1515/1553-3840.1574>.
25. Bierman J.C., Laughlin T., Tamura M., Hulette B., Mack C.E., Sherrill J.D. et al. Niacinamide mitigates SASP-related inflammation induced by environmental stressors in human epidermal keratinocytes and skin. *Int J Cosmet Sci*. 2020;42(5):501–511. <https://doi.org/10.1111/ics.12651>.
26. Boo Y.C. Mechanistic Basis and Clinical Evidence for the Applications of Nicotinamide (Niacinamide) to Control Skin Aging and Pigmentation. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(8):1315. <https://doi.org/10.3390/antiox10081315>.
27. Sun B., Wu L., Wu Y., Zhang C., Qin L., Hayashi M. et al. Therapeutic potential of Centella asiatica and its Triterpenes: A Review. *Front Pharmacol*. 2020;11:568032. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.568032.568032>.
28. Shen X., Guo M., Yu H., Liu D., Lu Z., Lu Y. Propionibacterium acnes related anti-inflammation and skin hydration activities of madecassoside, a pentacyclic triterpene saponin from Centella asiatica. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2019;83(3):561–568. <https://doi.org/10.1080/09168451.2018.1547627>.
29. Saeidinia A., Keihanian F., Lashkari A. P., Lahiji H. G., Mobayyen M., Heidarzade A., Golchay J. Partial-thickness burn wound healing by topical treatment: a randomized controlled comparison between silver sulfadiazine and centiderm. *Medicine*. 2017;96(9):e6168. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000006168>.
30. Ling Y., Gong Q., Xiong X., Sun L., Zhao W., Zhu W., Lu Y. Protective effect of madecassoside on H₂O₂-induced oxidative stress and autophagy activation in human melanocytes. *Oncotarget*. 2017;8(31):51066–51075. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17654>.
31. Lin P., Sermersheim M., Li H., Lee P., Steinberg S., Ma J. Zinc in wound healing modulation. *Nutrients*. 2017;10(1):16. <https://doi.org/10.3390/nu10010016>.
32. Mutlu N., Liverani L., Kurtuldu F., Galusek D., Boccaccini A.R. Zinc improves antibacterial, anti-inflammatory and cell motility activity of chitosan for wound healing applications. *Int J Biol Macromol*. 2022;(213):845–857. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.05.199>.
33. Nogués M.R., Giralt M., Cervelló I., Del Castillo D., Espeso O., Argany N. et al. Parameters related to oxygen free radicals in human skin: a study comparing healthy epidermis and skin cancer tissue. *J Invest Dermatol*. 2002;119(3):645–652. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2002.00077.x>.

Информация об авторах:

Балаева Даяна Арсеновна, врач-радиотерапевт радиологического отделения, Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»; 129128, Россия, Москва, ул. Будайская, д. 2, стр. 1; старший лаборант кафедры онкологии и лучевой терапии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; daianakhlanta@gmail.com

Романов Денис Сергеевич, к.м.н., заведующий радиологическим отделением, Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»; 129128, Россия, Москва, ул. Будайская, д. 2, стр. 1; ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; врач-онколог, заместитель генерального директора по научной деятельности, Центр инновационных медицинских технологий; 115191, Россия, Москва, Духовской пер., д. 22б; romanovronc@gmail.com

Information about the authors:

Daiana A. Balaeva, radiotherapist, Radiology Department, Central Clinical Hospital RZD-Medicine; 2, Bldg. 2, Budayskaya St. Budayskaya St., Moscow, 129128, Russia; Senior Laboratory Assistant, Department of Oncology and Radiation Therapy, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; daianakhlanta@gmail.com

Denis S. Romanov, Cand. Sci. (Med.), Head of Radiology Department, Central Clinical Hospital RZD-Medicine; 2, Bldg. 2, Budayskaya St., Moscow, 129128, Russia; Assistant of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; Medical Oncologist, Deputy General Director for Scientific Activities, Center for Innovative Medical Technology; 22b Dukhovskiy Lane, Moscow, 115191, Russia; romanovronc@gmail.com